

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-081623

(43)Date of publication of application : 31.03.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
// C07D495/14

(21)Application number : 09-186504

(22)Date of filing : 11.07.1997

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(72)Inventor : OKUMOTO TAKEKI
CHIBA KENJI
HOSHINO YUKIO
KOMATSU HIROSHI
NAGASAWA MARIKO
ARAYA HIDEKAZU
TERASAWA MICHIO
MORIWAKI MINORU

(54) TREATING AGENT FOR AUTOIMMUNE DISEASE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a treating agent for autoimmune diseases effective for articular rheumatism, systemic lupus erythematosus, Sj gren disease and multiple sclerosis by using a specific thienotriazolodiazepine as an active ingredient.

SOLUTION: As this treating agent, 4-(2-chlorophenyl)-2-[2-(4-isobutylphenyl) ethyl]-6,9dimethyl-6H-thieno-[3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a]-[1,4] diazepine and its optical isomer or their medicinally permissible acid-added salts and hydrates are used. These medicines are effective for myasthenia gravis, I type diabetes, endocrine eye disease, primary biliary urrhosis, Crohn disease, glomerulonephritis, sarcoidosis, psoriasis, pemphigus, hypoplastic anemia and sudden thrombo[cyto]penic purpura. It is usually administrated orally about 5-100mg a day and intravenously about 1-50mg a day for an adult.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.07.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 04.11.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-81623

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月31日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 31/55 | ABA | | A 6 1 K 31/55 | ABA |
| | AAB | | | AAB |
| | ABB | | | ABB |
| | ABG | | | ABG |
| | ABJ | | | ABJ |

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-186504
(62) 分割の表示 特願平5-510782の分割
(22) 出願日 平成4年(1992)12月10日

(71) 出願人 000006725
吉富製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(72) 発明者 奥本 武城
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
製薬株式会社東京研究所内
(72) 発明者 千葉 健治
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
製薬株式会社東京研究所内
(72) 発明者 星野 幸夫
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
製薬株式会社東京研究所内
(74) 代理人 弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患治療剤

(57) 【要約】

【課題】 自己免疫疾患治療剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ〔3,2-f〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕〔1,4〕ジアゼピン、その光学異性体、またはそれらの医薬上許容される酸付加塩もしくは水和物が上記目的を達成できることが見出された。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ〔3,2-f〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕〔1,4〕ジアゼピン、その光学異性体、またはそれらの医薬上許容される酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする自己免疫疾患治療剤。

【請求項2】 自己免疫疾患が関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン病、多発性硬化症、重症筋無力症、1型糖尿病、内分泌性眼障害、原発性胆汁性肝硬変、クローン病、糸球体腎炎、サルコイドーシス、乾癬、天疱瘡、再生不良性貧血または突発性血小板減少性紫斑症である請求項1項記載の自己免疫疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、特定のチエノトリアゾロジアゼピン化合物からなる自己免疫疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、臓器移植が盛んに行われるようになり、その際に生じる拒絶反応を抑制するために、シクロスポリン、アザチオプリン、ステロイド剤などの免疫抑制作用剤が使用されている。しかしながら、これら免疫抑制剤を多用すると、腎毒性やその他重篤な副作用が出現し、医療分野では問題となっていた。ところで、炎症性疾患やアレルギー性疾患などの治療薬として期待されている血小板活性化因子拮抗剤(PAF拮抗剤)がシクロスポリンの免疫抑制作用を増強することが、たとえばTransplantation Proceedings 第20巻第2号追補1(2月)1988年第313~315頁に、また特表平3-500898号公報にはチエノトリアゾロジアゼピン化合物と併用することによりシクロスポリンの副作用が減少する旨記載されている。

【0003】また、細胞接着分子が臓器移植の際の拒絶反応に重要な役割をしていることが明らかにされた。細胞接着分子として知られているLFA-1(leukocyte function-associated antigen-1といい、CD11a(α鎖)とCD18(β鎖)から成る分子)およびICAM-1(inter cellular adhesion molecule-1という)に特異的に結合する抗体を、同種心移植を行ったマウスに投与したところ、臓器移植に伴う拒絶反応は抑制され、移植心は長期に生着することが報告された(Science, 225巻、1125~1127頁、1992年2月28日)。したがって、細胞接着分子であるLFA-1とICAM-1を介する細胞接着を特異抗体で阻害することにより、臓器移植に伴う拒絶反応を抑制することが可能である。

【0004】さらに、近年、自己免疫疾患の一つとして重要視されている慢性関節リウマチは、それ自体慢性疾患であって、しかも進行性であり、やがては関節の機能障害をもたらすことから、その治療方法の確立が焦眉の

課題となっている。関節リウマチに対する薬物療法としては、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド剤、免疫調節剤等があげられるが、非ステロイド性炎症剤では十分な効果が得られないこと、ステロイド剤や免疫調節剤では副作用の頻度が高く、しばしば重篤な事例に至ることから、さらに有効な治療薬の開発が望まれている。ところで、細胞接着分子ICAM-1に特異的に結合する抗体をラットアジュバント関節炎モデルに投与した場合、関節炎の発症が抑制されることが報告されている(Journal of Immunology 147巻、4167~4171頁、1991年12月15日)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、抗体を投与した場合には、アレルギーやアナフィラキシーショックなどを引き起こす可能性があり、使用方法が限定される。したがって、細胞接着分子LFA-1、ICAM-1等を介する細胞接着を阻害する薬物、あるいはこれら細胞接着分子の細胞表面への発現を抑制する薬物は、臓器移植に伴う拒絶反応を抑制すること、および自己免疫疾患の治療に有用であることが期待され、副作用の少ない免疫抑制剤となる可能性が指摘されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、ジアゼピン環の2位がアルキル化されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物がシクロスポリンなどの免疫抑制剤の作用を増強すること、それ自体免疫抑制作用を有すること、血管内皮細胞への白血球接着を阻害する作用を有していること、さらに、関節炎抑制作用を有していることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】すなわち、本発明は4-(2-クロロフェニル)-2-(2-(4-イソブチルフェニル)エチル)-6,9-ジメチル-6H-チエノ〔3,2-f〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕〔1,4〕ジアゼピン(以下、化合物Aともいう)、またはその光学異性体(たとえば、6S-(一)体)、またはそれらの医薬上許容される塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩など)もしくは水和物(1水和物、1/2水和物、3/2水和物、2水和物、3水和物など)を有効成分とする自己免疫疾患治療剤を提供する。

【0008】

【実施の実施の形態】これらの化合物は特開平1-156982号公報に記載された方法により製造され、この公報を本明細書に参考として引用する。本発明の医薬を製造するにあたって、本化合物は治療上有効な量が含有されているのが好ましく、通常0.1~50mg程度でよい。当該医薬はこれら有効成分の他に、医薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤などと混合して錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤、点滴剤などすることにより経口的または非経口

的に安全に患者に投与することができる。投与量は、通常1日当たり成人に対し、経口投与で5～100mg、静脈投与で1～50mg程度である。

【0009】関節リウマチ治療薬（抗リウマチ剤）として用いる場合には、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド性抗炎症剤、免疫調節剤等と併用することもできる。本発明の医薬は関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン病、多発性硬化症、重症筋無力症、1型糖尿病、内分泌性眼障害、原発性胆汁性肝硬変、クローン病、糸球体腎炎、サルコイドーシス、乾癬、天痘瘡、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患を予防または治療するために使用される。

【0010】

【実施例】以下、製剤処方例および実験例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されないことはいうまでもない。

【0011】製剤処方例1

化合物A 0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターチ3部とをよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過した。ここに得た練合粉体とコ

第1表

| 処置 | 化合物A (mg/kg/日) | 耳浮腫（右耳－左耳） (mg, 平均重量±標準偏差) |
|-----|-------------------|-------------------------------|
| 未感作 | 0 | 1.5±1.3 |
| 感作 | 0 | 12.9±2.4 |
| 感作 | 3 | 10.3±4.3 |
| 感作 | 10 | 10.0±1.6 * |
| 感作 | 30 | 8.2±1.0 ** |
| 感作 | 100 | 7.7±2.3 ** |

【0015】(*, **:マン・ウィットニイU試験によりそれぞれ $p<0.05$ 、 $p<0.01$ で対照群に対し、有意であることを意味する。)

上記の第1表のように、化合物Aは用量依存的にマウス耳浮腫を抑制し、in vivoにおいても細胞接着を阻害することによって炎症部位への白血球浸潤を抑制し、関節リウマチに効果を有することが示唆された。

【0016】実験例2：ラットコラーゲン関節炎に対する効果

体重200g前後の雄性スプラグドリーラット（日本チャールスリバー）を用いた。II型コラーゲンの調製はTrenthamらの方法（J.Exp.Med., 第146巻、第857～868頁、1977年）に準じた。ラットは一群7匹

40

ーンスターチ8部、結晶セルロース11部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠あたり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

【0012】製剤処方例2

化合物A 1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

【0013】実験例1：オキサゾロン誘発マウス耳浮腫に対する作用

体毛を除去したマウス腹部にオキサゾロン溶液（アセトン中50mg/ml）50μlを塗布することによって感作した後、6日目にマウス右耳の表裏に5μlずつオキサゾロン溶液を塗布した。24時間後に左右の耳を直径6mmのパンチャーを用いてくり抜き、その重量を直示天秤にて測定した。処置耳（右耳）の重量から未処置耳（左耳）の重量を差し引いた値を浮腫の指標とした。試験化合物としての化合物Aは0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、感作後3～6日目に経口により投与した（0.1ml/体重10g）。結果を第1表に示す。

【0014】

とし、エーテル麻酔下、除毛した背部皮内に1mgのコラーゲンを含む1mlのコラーゲン乳濁液（2ml/kgで0.1N酢酸に溶解し、フロイントの不完全アジュバントと1:1エマルジョンを作製）を5ヶ所に分割して投与し、7日後に尾根皮内に前述の乳濁液を0.2ml投与した。試験化合物としての化合物Aはコラーゲン感作日から21日間、1日1回、体重1kg当たり5mlを経口投与した。足容積はデジタルボリュームメーター（室町機械）を用い、経日的に測定した。併せて眼静脈より採血し、抗II型コラーゲン抗体価を酵素免疫測定法（405nm）により測定し、抗体産生抑制率（%）を求めた。その結果を第2表にまとめた。

【0017】

第2表

試験化合物 投与量

抗II型コラーゲン抗体価

(mg/kg, p.o.)

平均値±標準偏差

抑制率 (%)

| | | | |
|---------|-----|----------------|-------|
| 対照 | 0 | 0.824±0.044 | — |
| 化合物A | 3 | 0.856±0.055 | - 3.9 |
| 化合物A | 10 | 0.658±0.129 | 20.4 |
| インドメタシン | 0.3 | 0.889±0.051 | - 8.0 |
| インドメタシン | 1 | 0.674±0.112 | 18.5 |
| 化合物A + | 3 | 0.564±0.085 * | 32.0 |
| インドメタシン | 0.3 | | |
| 化合物A + | 3 | 0.443±0.120 ** | 46.5 |
| インドメタシン | 1 | | |

(*, **: マン・ウィットニイU試験によりそれぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ で対照群に対し、有意であることを意味する。)

【0018】関節炎の発症はコラーゲン感作から約10日目で認められた。化合物Aは3および10mg/kgの21日間連続投与で用量に依存した有意な関節炎抑制作用を示し、投与中断後もその作用は持続した。インドメタシンは0.3および1mg/kgの経口投与で用量に依存した有意な関節炎抑制作用を示したが、投与中断後関節炎の再燃が認められた。化合物Aとインドメタシンの併用により、それぞれ単独で投与したときよりも効果の増強作用が認められた。抗II型コラーゲン抗体産生においても、化合物A 10mg/kgおよびインドメタシン 1mg/kgの経口投与群で抗体産生の抑制傾向が認められたが、併用で有意な抗体産生抑制作用が認められた。

【0019】実験例3：マウスコラーゲン関節炎に対する効果

8週齢の雄性DBA/1Jマウス（成和実験動物研究所）を用いた。マウス一群10匹とし、エーテル麻酔下、実験例2の方法で作製したコラーゲン乳濁液を0.1ml尾根部皮内に投与し、21日後に同じ操作を行い追加免疫した。試験化合物はコラーゲン感作日から10週間、1日1回、体重1kg当たり10mlを経口投与した。関節炎は四肢について以下の基準により評点化した。

0：関節炎の発症なし、1点：2本以下の指に腫脹、2

点：3本以上の指に腫脹、3点：軽度の浮腫、4点：中等度の浮腫、5点：高度の浮腫。

結果は第1図に示した通りである。

【0020】関節炎の発症はコラーゲン感作から約4週間目から認められた。化合物Aは3および10mg/kgの経口投与で用量に依存した有意な関節炎抑制作用を示した。ハイドロコルチゾン10mg/kg経口投与群では関節炎の発症が認められなかった。

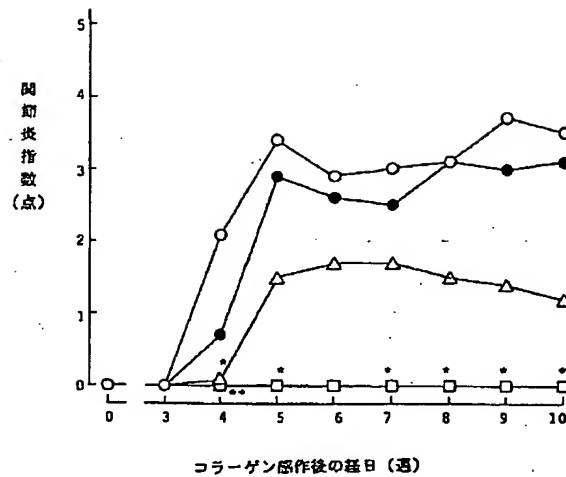
【0021】

【発明の効果】上記実験例などから明らかなように、本化合物は自己免疫疾患治療剤として有用である。本発明の医薬は関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン病、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、内分泌性眼障害、原発性胆汁性肝硬変、クローン病、糸球体腎炎、サルコイドーシス、乾癬、天痘瘡、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患を予防または治療するために使用される。

【図面の簡単な説明】

【図1】マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎に対する作用効果を示した説明図である。図中—○—○—は対照群を、—●—●—は化合物A 3mg/kg経口投与群を、—△—△—は化合物A 10mg/kg経口投与群を、—□—□—はハイドロコルチゾン10mg/kg経口投与群を示す。

【図1】



フロントページの続き

| | | | | |
|--------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/55 | A C C | | A 6 1 K 31/55 | A C C |
| | A C J | | | A C J |
| | A C S | | | A C S |
| | A D P | | | A D P |
| | A E E | | | A E E |
| // C 0 7 D 495/14 | | | C 0 7 D 495/14 | E |

(72)発明者 小松 弘嗣
 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
 製薬株式会社東京研究所内

(72)発明者 長澤 真理子
 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
 製薬株式会社東京研究所内

(72)発明者 荒谷 秀和
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
 富製薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 寺澤 道夫
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
 富製薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 森脇 稔
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
 富製薬株式会社中央研究所内